

# Индуктор интерферонов 1 и 2 типов (Циклоферон) в терапии детей, больных пиелонефритом, ассоциированным с герпесвирусами

С. Б. ОРЕХОВА<sup>1</sup>, О. К. БОТВИНЬЕВ<sup>2</sup>, М. Г. РОМАНЦОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

## Type 1 and Type 2 Interferon Inductor (Cycloferon) in Therapy of Children with Pyelonephritis Associated with Herpes Viruses

S. B. OREKHOVA, O. K. BOTVINYEV, M. G. ROMANTSOV

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

G. N. Speransky Municipal Pediatric Clinical Hospital No. 9, Moscow

I. I. Mechnikov St.Petersburg State Medical Academy

Представлен материал по клинико-лабораторной эффективности лечения пиелонефрита у детей с включением в базовую терапию индуктора раннего интерферона 1 и 2 типов — циклоферона. Описан механизм действия препарата. Показано, что клинико-лабораторная ремиссия в течение года отмечена у 64,3% больных, получавших циклоферон, против 47,1% пациентов, находящихся на базовой терапии. Отмечено снижение до 7,1% рецидивов против 20,6% случаев в контрольной группе. Установлен минимальный риск обострений (0,37) заболевания в группе больных, получавших циклоферон, а также относительный риск возникновения неблагоприятных исходов среди пациентов, в терапию которых был включен циклоферон (0,5967<1).

*Ключевые слова: пиелонефрит, дети, циклоферон, вирусы.*

The clinical and laboratory efficacy of the treatment of children with pyelonephritis with addition of cycloferon, an inductor of early interferon of types 1 and 2, to the main therapy was studied. The mechanism of the cycloferon action was described. The clinical and laboratory remission within a year was observed in 64.3% of the patients treated with addition of cycloferon vs. 47.1% of the patients under the main therapy without the cycloferon addition. The number of the relapses lowered to 7.1% vs. 20.6% of the episodes in the control group. The minimal risk of the disease exacerbation (0.37) in the patients treated with cycloferon and the relative risk of the unfavourable outcomes among the patients under the therapy with addition of cycloferon (0.5967<1) were determined.

*Key words: pyelonephritis, children, cycloferon, viruses.*

### Введение

Пиелонефрит традиционно рассматривается как воспалительное заболевание бактериальной природы и нередко имеет склонность к затяжному течению и хронизации [1—4]. В последние годы изучается роль персистирующих инфекций, вызванных вирусом простого герпеса 1—2 типа (ВПГ 1—2 типа), цитомегаловирусом (ЦМВ) в течении патологического процесса и прогнозе пиелонефрита [4—6]. У детей, страдающих пиелонефритом, инфицированным ЦМВ, отмечается выраженный дефицит Т-клеточного звена иммунитета (снижение Т-лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+), количества натуральных киллеров (NK), а

также отмечается нарушение продукции эндогенного интерферона в активную стадию заболевания. У детей пиелонефритом, инфицированных ВПГ 1—2 типа, иммунные нарушения представлены снижением экспрессии Fas-рецепторов на лимфоцитах, комплемента, активности фагоцитоза. Микст-инфекция (инфицирование ЦМВ и ВПГ 1—2 типа) сопровождается падением уровня В-лимфоцитов и синтеза эндогенного интерферона [1—3, 7]. В связи с чем актуальным является изучение эффективности препаратов неспецифического действия, обеспечивающих повышение противовирусного иммунитета.

Нами изучена эффективность индуктора раннего интерферона 1 и 2 типов циклоферона в комплексной терапии пиелонефритов, ассоциированных с герпесвирусами у детей.

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 123317 г. Москва, Шмитовский пр., д. 29, ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского

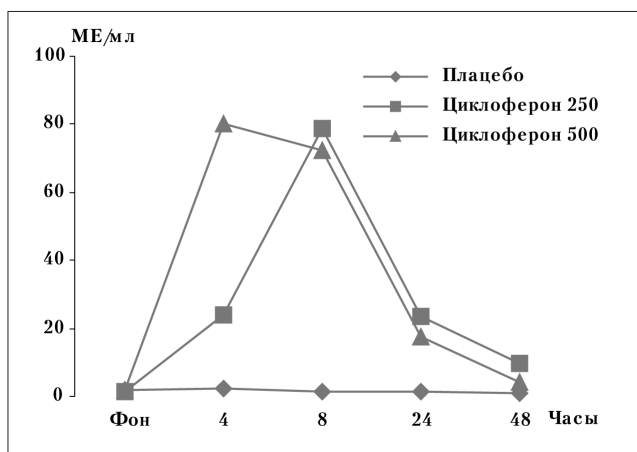


Рис. 1. Продукция  $\alpha$ -интерферона (МЕ/мл) у добровольцев, получавших циклоферон.

Циклоферон (метилглукамина акридонатацетат) подавляет размножение вирусов гриппа А и В, герпеса простого 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ), гепатитов В и С (ВГВ, ВГС), иммунодефицита человека (ВИЧ) в клеточных культурах. Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Противовирусная активность характерна для  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферона (IFN), повышение уровня которых обеспечивает широкий спектр профилактического и лечебного действия циклоферона при различных вирусных инфекциях, успешно предупреждая их рецидивы. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках [8, 9, 10–12].

Циклоферон начинает индуцировать ранний IFN через 4–8 ч, пик достигается через 8 ч, постепенно снижаясь к 24 ч (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч (рис. 1–2).

В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцируемый под влиянием циклоферона, сохраняется в течение 72 ч. Активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона.

При введении максимально допустимой дозы циклоферона максимум его концентрации в плазме достигается через 2–3 ч, постепенно снижается к 8 часу, а через 24 ч препарат обнаруживается в следовых количествах, что свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта в организме. Содержание препарата в моче коррелирует с результатами его содержания в плазме крови. По мере уменьшения его содержания в крови, концентрация в моче увеличивается, что свидетельствует о его выведении через почки.

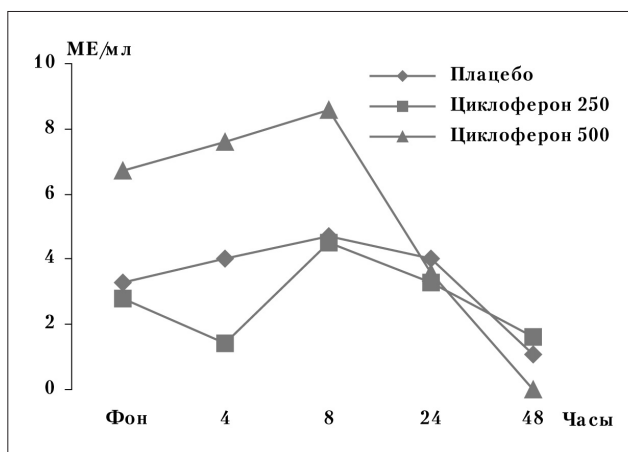


Рис. 2. Продукция  $\gamma$ -интерферона (МЕ/мл) у добровольцев, получавших циклоферон.

В результате многочисленных биофармацевтических и клинических исследований установлено, что циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью.

Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию  $\gamma$ -интерферона. Повышение выработки  $\gamma$ -интерферона в свою очередь способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ (Т-лимфоцитов).

Циклоферон корректирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками.

Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита.

Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- $\beta$ ). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, к индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

Системное применение циклоферона наблюдается при различных вирусных и аутоиммунных заболеваниях, что связано с ингибированием роста

клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов, а также с действием на различные звенья системы иммунитета совместно с гормонами и нейромедиаторами [4, 5, 7, 9, 12].

Препарат широко используется в педиатрической практике для лечения кишечных инфекций вирусной и бактериальной этиологии, инфекционного мононуклеоза, гриппа и ОРВИ, герпетической инфекции, вирусных гепатитов, обструктивных бронхитов и пневмоний, бронхиальной астмы, хронического тонзиллита и синусита, а также широко применяется у часто болеющих детей с целью снижения частоты ОРВИ [6, 12, 14, 16—18].

## Материал и методы

Под наблюдением в нефрологическом отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского находилось 62 ребенка с острым и/или обострением хронического пиелонефрита в возрасте от 4 до 16 лет.

Всем детям проводили полное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови и мочи, посев мочи на микрофлору, пробу по Зимницкому, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, а при необходимости, рентгеноурологическое обследование, функциональное исследование мочевого пузыря, цистоскопию. Больных обследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к вирусу простого герпеса 1—2 типа, цитомегаловирусу. Определение индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ проводилось с использованием набора VIDAS CMV IgG Avidity (BioMérieux, Франция). У 15 детей изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета (до и после лечения циклоферном) с помощью проточного цитофлуориметра FAC Scan.

Препарат циклоферон (меглумина акридонсукцинат) назначали из расчета 6 мг/кг в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 дни. В активной стадии пиелонефрита препарат назначался парентерально и *per os* (таблетированная форма) для быстрого купирования основных симптомов заболевания, в случае, если провоцирующими факторами в дебюте заболевания и при возникновении рецидива патологического процесса выступали респираторные вирусы, герпесвирусы, или наблюдали обострение цитомегаловирусной инфекции, выявляемое иммуноферментным анализом крови. При стихании воспалительного процесса и в стадии ремиссии заболевания препарат назначался *per os* с целью профилактики рецидивов пиелонефрита. Критериями эффективности терапии служила динамика обратного развития клинических симптомов и лабораторных показателей в активную стадию и частота рецидивов пиелонефрита в катамнезе. Срок наблюдения от 6 месяцев до двух лет.

Наблюдаемые нами дети методом рандомизации, с использованием таблицы случайных чисел, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 детей, из них 6 (21,4%) детей с острым пиелонефритом и 22 (78,6%) ребенка с обострением хронического пиелонефрита. В этой группе 10 (35,7%) детей были инфицированы ЦМВ, 5 (17,9%) детей инфицированы ВПГ 1—2 типа и 13 (46,4%) детей были инфицированы ЦМВ и ВПГ 1—2 типа. У 8 (28,6%) детей отмечались рецидивирующие герпетические высыпания в лабиальной области, из них у 3 (37,5%) частота рецидивов составляла 6—8 раз в год, у остальных детей 1—2 раза в год. У 5 (17,9%) детей активность заболевания совпала с герпетическими лабиальными высыпаниями и у 5 (17,9%) детей с активной цитомегаловирусной инфекцией (ИФА крови низкоavidные антитела IgG к ЦМВ). У 18 (64,3%) детей 1-й группы выявлена сопутствующая урологическая патология: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря — у 10 (35,7%) детей, повышенная подвижность почек — у 4 (14,3%) детей, удвоение

почки — у 3 (10,7%) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 2 (7,1%) детей, мочекаменная болезнь — у 1 (3,6%) ребенка, кистозный цистит — у 3 (10,7%) детей).

Очаги хронической инфекции обнаружены у 17 (60,7%) детей: хронический тонзиллит — у 11 (39,3%) детей, аденоиды 2—3 степени — у 6 (21,4%), частые ОРВИ в анамнезе отмечались у 11 детей (39,3%).

В активной стадии пиелонефрита (интоксикация, температура, болевой синдром, дизурия) 18 (64,3%) детям на 2—3 сутки заболевания наряду с базовой терапией был назначен циклоферон. На фоне стихания активности пиелонефрита (нормализация температуры, купирование болевого синдрома и дизурии) к 7 дню заболевания, а также в период ремиссии циклоферон получили 16 (57,1%) детей 1-й группы.

Детям второй (контрольной) группы проводилась только базовая терапия пиелонефрита без включения циклоферона. В эту группу вошли 34 ребенка, из них 6 (17,6%) детей с острым пиелонефритом и 28 (82,4%) детей с обострением хронического пиелонефрита. В этой группе 25 (73,5%) детей были инфицированы ЦМВ, 7 (20,6%) детей инфицированы ВПГ 1—2 типа и у 2 (5,9%) детей обнаружен ЦМВ и ВПГ 1—2 типа. Герпесвирусные лабиальные высыпания до 2—3 раз в год отмечены у 4 (11,8%) детей.

При обследовании детей второй группы сопутствующая урологическая патология выявлена у 21 (61,8%) ребенка в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у 15 (44,1%) детей, удвоение почек — у 1 (2,9%) ребенка, пиелозктазия — у 2 (5,9%) детей, повышенная подвижность почек — у 4 (11,8%) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 5 (14,7%) детей, гипоплазия почки — у 1 (2,9%) ребенка, кистозный цистит — у 2 (5,9%) детей.

Хронический тонзиллит отмечался у 6 (17,6%) детей, у 4 (11,8%) детей выявлены аденоиды 2—3 степени, частые ОРВИ в анамнезе у 15 (44,1%) детей.

## Результаты и обсуждение

Клинические проявления пиелонефрита были сходны у детей обеих групп, поскольку пациенты отличались однородностью течения заболевания. Дети поступали с симптомами интоксикации, повышением температуры до фебрильных (23 детей — 37,1%) и субфебрильных цифр (8 детей — 12,9%), рвотой (2 — 3,2%), болями в животе (у 42 — 67,8%), дизурией (21 — 33,9%). Большинство детей (57 — 91,9%) поступили под наблюдение в состоянии средней степени тяжести, значительно реже (5 — 8,1%) дети поступали в тяжелом состоянии. Почечная недостаточность, в остром периоде, отмечена у 2 (3,2%) детей.

У детей первой группы (28 человек) в анализах мочи выявлялась массивная (у 11 — 39,3%) и умеренная лейкоцитурия (у 15 — 53,6%), протеинурия от 1 г/л до 4 г/л отмечалась у 4 (14,3%) детей. При микробиологическом исследовании мочи высеивалась флора (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер, синегнойная палочка) диагностирован у 6 (21,4%) детей. В разовых анализах мочи преобладала оксалурия (у 13 — 46,4%) и смешанная оксалатно-уратная кристаллурия (у 7 — 25%), повышенная суточная экскреция оксалатов отмечалась у 18 (64,3%) детей. В активной стадии пиелонефрита у детей первой группы чаще (8 — 23,5%) встречалась изолированная никтурия, а снижение концентрирующей функции, в т. ч. (8 —

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная эффективность циклоферона в активной стадии пиелонефрита у детей

Клинические симптомы	1-я группа больных:	2-я группа больных:
	базовая терапия+циклоферон (длительность симптомов, дни)	базовая терапия (длительность симптомов, дни)
Интоксикация	5—7	10—14*
Температура тела:		
до 38°С	1—2	2—3
≥38°С	1—3	3—4*
Болевой синдром	2—3	4—5*
Дизурия	1—2	3—4*
Макрогематурия	1	2
Обратное развитие герпетических элементов	2—4	5—7*
<b>Лабораторные показатели</b>		
Лейкоцитурия	3—4	4—7*
Гематурия	1—3	2—4*
Микропротеинурия	3—4	3—5
Нормализация анализов крови	7—10	14—15*

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* — отличия достоверны в сравниваемых показателях  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Эффективность (в катамнезе) циклоферона в терапии пиелонефрита

Показатели	Больные 1-й группы		Больные 2-й группы	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Клинико-лабораторная ремиссия пиелонефрита в течение 1 года	18	64,3	16	47,1*
Рецидивирующее течение:				
пиелонефрита, из них:	8	28,6	18	52,9*
рецидивы до 1—2 раз в год	5	17,9	9	26,5
рецидивы до 3—4 раз в год	2	7,1	7	20,6*
непрерывно-рецидивирующее течение	1	3,6	2	5,9

23,5%) и в сочетании с никтурией значительно реже — у 2 и 3 детей соответственно.

У детей 2-й группы (34 ребенка) в анализах мочи отмечалась массивная (21 — 61,8%) и умеренная (13 — 38,2%) лейкоцитурия, протеинурия от 0,9 до 1,5 г/л у 4 (11,8%) детей. Высев из мочи грамотрицательной флоры (кишечная палочка, энтерококк, энтеробактер, клебсиелла, синегнойная палочка) отмечался у 13 (38,2%) детей. В анализах мочи преобладала оксалурия (у 15 — 53,8%), уратурия встречалась у 5 (14,7%) детей, а смешанная кристаллурия у 8 (23,5%) детей, повышенная суточная экскреция оксалатов у 19 (55,9%) детей. Во второй группе детей в активной стадии чаще (у 9 детей — 26,5%) выявлялась никтурия, снижение концентрирующей функции и сочетание снижения концентрирующей функции с никтурией — по 4 человека соответственно.

Детальное изучение динамики клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей выявило, что включение циклоферона в терапию пиелонефрита у детей (табл. 1) способствовало более быстрому купированию клинических симптомов заболевания. У больных, получивших циклоферон, быстрее купировались интоксикация, болевой синдром, дизурия, фебрильная температура. Обратное развитие герпетических элементов происходило быстрее у детей, получивших циклоферон — в течение 2—4 дней, а у детей, находившихся на базовой терапии, не получивших циклоферон, в течение 5—7 дней.

Что касается лабораторных анализов, то они также нормализовались быстрее у больных, получивших циклоферон. Нормализация анализов крови достигнута к 10 дню, анализов мочи — к 3—4 дню терапии, тогда как у больных 2-й группы, получивших базовый курс лечения, нормализация анализов крови происходила к 14 дню, анализов мочи — к 5—7 дню от начала лечения.

В иммунном статусе детей, пролеченных циклофероном, наблюдалось повышение общего уровня Т-лимфоцитов у 10 детей (55,6%), CD4+ — у 10 детей (55,6%), CD8+ — у 7 детей (39,0%), CD16+/56+ — у 6 детей (33,3%). Изменений в гуморальном иммунном ответе выявлено не было.

Рецидивирующее течение пиелонефрита у детей обеих групп отмечалось при наличии сопутствующей урологической патологии — нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, пузырно-мочеточникового рефлюкса и у больных с кистозным циститом.

Анализ полученных данных (табл. 2) показал, что включение циклоферона в терапию пиелонефрита (1-я группа) обеспечило снижение частоты рецидивов заболевания и привело к клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита в течение 1 года. У 2 детей из первой группы с непрерывно-рецидивирующим течением пиелонефрита включение в терапию циклоферона удалось добиться не полной лабораторной ремиссии заболевания, у них в течение года катамнестического наблюдения отмечались 3 эпизода микролейкоцитурии и высев грамотрицательной флоры. При катамнестичес-

**Таблица 3. Таблица сопряженности в исследовании эффективности циклоферона при пиелонефрите**

Критерии оценки	Больные, получавшие циклоферон, 1-я группа	Больные, получавшие базовую терапию, 2-я группа	Итого
Коэффициент наступления клинической ремиссии	2,6	5,1	7,7
Коэффициент наступления лабораторной ремиссии	4,4	6,8	11,2
Коэффициент наступления клинико-лабораторной ремиссии	7,0	11,9	18,9

**Таблица 4. Расчет относительного риска обострений/рецидивов заболевания при терапии пиелонефрита**

Риск обострений в группе больных, получавших циклоферон	Риск 1	7,0/18,9	0,37
Риск обострений в группе больных, получавших базовую терапию	Риск 2	11,9/18,9	0,62
Относительный риск		0,37/0,62=0,5967	≤1
Абсолютное снижение риска		0,62–0,37	0,25

ком наблюдении у подростка из первой группы с пиелонефритом, дебютировавшим после герпесвирусной инфекции на лице, в мочевого синдрома преобладала протеинурия смешанного генеза (гломерулярная и канальцевая, по данным электрофореза белка суточной мочи). По данным ИФА крови, сохранялись повышенные титры класса IgA к ВПГ 1–2 типа в течение 4 мес., что свидетельствовало об активности герпетической инфекции. Постоянная протеинурия с нарастанием до высоких цифр (1–1,8 г/л) в сочетании с высокими цифрами антител класса IgA позволили диагностировать формирование тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с ВПГ 1–2 типа.

В катмнезе всех детей, получавших циклоферон, снизилась частота ОРВИ и частота рецидивов герпесвирусной инфекции до 1–3 раз в год. В течение 1 года рецидивов ВПГ 1 типа не отмечалось у 4 детей, трое детей с частыми рецидивами ВПГ 1 типа перешли в группу редко рецидивирующих (до 2–3 раз в год). По данным ИФА, у 4 детей из 5, имевших при активности пиелонефрита низкоavidные антитела, через месяц выявлялись высокоavidные, т. е. зрелые антитела IgG к ЦМВ.

Перед клиницистами, проводящими фармакоэкономический анализ, часто стоит задача выбора показателя эффективности изучаемой медицинской технологии. Одним из распространенных способов выражения эффективности является оценка влияния медицинской технологии на риск возникновения того или иного благоприятного/неблагоприятного состояния [19]. В нашем случае мы оцениваем риск возникновения обострения и/или рецидив пиелонефрита. При определении рисков по методике «заболеваемость» учитываются только новые случаи исходов, возникших за период наблюдения. К показателям оценки риска относятся: относительный риск, абсолютное снижение риска. Относительный риск определяется как отношение риска наступления исхода в группе больных с использованием медицинской технологии к риску в контрольной группе. Для удобства перед определением показателей относительного риска составляется таблица со-

пряженности (табл. 3), в которой отражают возможный исход исследования по изучению данной медицинской технологии. Показатель относительный риск используется в когортных исследованиях с постоянной популяцией и часто встречающимися исходами [7].

При проведении оценки рисков (табл. 4) в группе пациентов, получавших циклоферон, риск обострений/рецидивов пиелонефрита составил 0,37, тогда как в группе больных, получавших базовую терапию, он был равен 0,62; относительный риск при проведении лечения с включением циклоферона составил 0,5967, а абсолютное снижение риска равно 0,25%. Относительный риск — риск наступления неблагоприятного исхода в «опытной» группе ниже, чем в контрольной (<1).

На основании данных о количестве пациентов, у которых наступила ремиссия, и о количестве пациентов, у которых наблюдали неблагоприятный исход заболевания (обострение/рецидив), нами рассчитан коэффициент клинико-лабораторной эффективности применения циклоферона при лечении детей, страдающих пиелонефритом. Расчет проводился по следующей формуле:

$$K = \frac{(P_{\text{бл}} \times 100) - (P_{\text{нбл}} \times N)}{100} \times 100, \text{ где}$$

$P_{\text{бл}}$  — доля пациентов, вышедших в ремиссию;  
 $P_{\text{нбл}}$  — доля пациентов с неблагоприятным исходом заболевания;  $N$  — число больных с обострением заболевания.

Для пациентов, получавших циклоферон в схеме лечения пиелонефрита, коэффициент клинико-лабораторной эффективности составил 65%, а для больных, получавших только курс базовой терапии — 52%.

## Заключение

Полученные данные (клинико-лабораторная ремиссия в течение года у 64,3% против 47,1%, уменьшение рецидивирующего течения заболевания до 28,6% против 52,9%, снижение рециди-

вов до 7,1% против 20,6% случаев) свидетельствуют об эффективности в комплексной терапии пиелонефрита индуктора интерферона 1 и 2 типа — циклоферона. Подтверждением этого является минимальный риск обострений в группе

больных, получавших циклоферон (0,37, против 0,62), а также относительный риск (0,5967<1) возникновения неблагоприятных исходов, среди пациентов, в терапию которых был включен циклоферон.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Руденко Л. Н. Роль вирусной инфекции в развитии и исходе острого гломерулонефрита и острого пиелонефрита. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1987; 21.
2. Сафина А. И. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей. Автореф. дисс. ... д. м. н. Н.Новгород. 2005; 47.
3. Соха Л. Г. Значение субклинических форм герпетической и хламидийной инфекции в рецидивирующем течении пиелонефрита у детей, особенности лечения и реабилитации. Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1994; 158.
4. Столяренко Е. А. Особенности течения некоторых заболеваний почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) у детей, инфицированных цитомегаловирусом. Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1998; 110.
5. Голубева М. В. Клинико-иммунологические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... д. м. н. М.: 2000; 24.
6. Ожегов А. М. Роль ЦМВ и смешанной с ней инфекции в формировании состояния здоровья детей раннего и дошкольного возраста. Автореф. дисс. ... д. м. н. М.: 1999; 303.
7. Серпик В. Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2009; 2: 9—14.
8. Ботвиньева В. В., Михайлова Е. В., Романцов М. Г. Иммунотропные препараты. Фармакотерапевтический альманах. 2008; 1: 6—40.
9. Горячева Л. Г., Ботвиньева В. В., Романцов М. Г. Применение циклоферона в педиатрии. М.: 2004; 106.
10. Краснов В. В. Инфекционные болезни в практике педиатра. Нижний Новгород. 2008; 65—113.
11. Краснов В. В., Кулова А. А., Воробьева В. В. Терапия часто болеющих детей, имеющих маркеры активности герпесвирусов. Фармакотерапевтический альманах. 2008; 1: 71—77.
12. Кляшева М. Н. Сравнительная оценка эффективности иммуномодулятора оксиметацила и циклоферона в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом. Здоровоохранение Башкортостана. 2000; Спецвыпуск 2: 57—60.
13. Еришов Ф. И., Романцов М. Г. Антивирусные средства в педиатрии. М.: 2005; 244.
14. Лисовская Т. Л. Клинико-иммунологическое обоснование применения циклоферона в профилактике обострений хронического тонзиллита и рецидивирующего синусита: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 2001.
15. Романцов М. Г., Коваленко А. Л. Индуктор интерферона — циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. СПб.: 2007; 35.
16. Вершинина Е. Н., Иванова В. В., Говорова Л. В. Иммунометаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием. Там же; 2009; 2: 73—90.
17. Хрущева Н. А. Клинико-патогенетические аспекты сочетанной патологии почек и органов пищеварения у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург. 1995; 302.
18. Шульдякова О. Г. Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность циклоферона в отношении ОРВИ в организованных коллективах. Автореф. дисс. ... к. м. н. Саратов. 2007; 23.
19. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека. 2007; 9: 73—78.
- ???. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 120.
- ???? Минаева Н. В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты. Автореф. дисс. ... д. м. н. Пермь. 2006; 48.